

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-230970

(43)公開日 平成11年(1999) 8月27日

(51)Int.Cl.⁶

G 0 1 N 35/10

識別記号

F I

G 0 1 N 35/06

A

F

審査請求 未請求 請求項の数8 O L (全 6 頁)

(21)出願番号 特願平10-27270

(22)出願日 平成10年(1998) 2月9日

(71)出願人 000005108

株式会社日立製作所

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

(72)発明者 高橋 克明

茨城県ひたちなか市大字市毛882番地 株

式会社日立製作所計測器事業部内

(74)代理人 弁理士 高田 幸彦 (外1名)

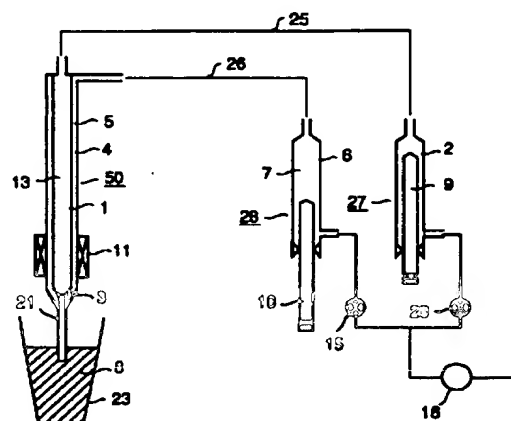
(54)【発明の名称】 試料分注方法及び自動分析装置

(57)【要約】

【課題】 試料を希釈して分注する際に、反応ライン上への反応容器を用いずに済み、専用の希釈ラインが不要である。

【解決手段】 可動アームにより移動される分注プローブ50は、混合室13と管路部21と希釈液通路5を有する。管路部を通して混合室内に試料が吸入されると同時に、連通孔3を通り希釈液も流入され、分注プローブ内で希釈試料が形成される。超音波発振部11からの超音波は、混合室内における両液の混合を促進する。

図 2



【特許請求の範囲】

【請求項 1】昇降可能な分注プローブ内に試料容器から試料を吸入し吸入された試料を反応ライン上の反応容器に吐出する試料分注方法において、上記分注プローブとして、吸入すべき試料に接触する側に配置された管路部と該管路部に連通された混合室とを有するプローブを用い、上記分注プローブが上記試料容器上に位置づけられている間に、上記混合室内に試料及び希釈液を流入し、上記混合室内で希釈された試料を、上記反応ライン上で上記管路部を通して上記反応容器に吐出することを特徴とする試料分注方法。

【請求項 2】請求項 1 記載の試料分注方法において、上記管路部内には非希釈試料を収容せしめると共に、上記混合室内には希釈液により希釈された試料を形成せしめ、上記管路部内の非希釈試料を希釈試料が不要な分析項目用の試料受入部に吐出した後、上記混合室内の希釈された試料を上記反応容器に吐出することを特徴とする試料分注方法。

【請求項 3】請求項 1 記載の試料分注方法において、上記混合室内に流入する試料の流量と上記混合室に流入する希釈液の流量との比率を変更することにより試料の希釈の程度を変えることを特徴とする試料分注方法。

【請求項 4】請求項 1 記載の試料分注方法において、上記試料及び希釈液が流入される上記混合室内の液を振動することにより試料と希釈液との混合を促進することを特徴とする試料分注方法。

【請求項 5】請求項 4 記載の試料分注方法において、上記分注プローブによる試料の分注後に上記混合室及び上記管路部を通して洗浄液を吐出するときに、上記混合室内の洗浄液に振動を付与することを特徴とする試料分注方法。

【請求項 6】試料を試料容器内から吸入して反応ライン上の反応容器に分注する昇降可能な分注プローブを備えた自動分析装置において、上記分注プローブは、吸入すべき試料に接触する側に配置された管路部と、該管路部に連通された混合室と、該混合室に連通された希釈液通路とを具備し、上記管路部を経て上記混合室内に上記試料容器からの試料を吸入するのに伴い上記混合室内に上記希釈液通路から希釈液を流入せしめるように構成したことを特徴とする自動分析装置。

【請求項 7】請求項 6 記載の自動分析装置において、上記混合室内の液に振動を付与する手段を設けたことを特徴とする自動分析装置。

【請求項 8】請求項 6 記載の自動分析装置において、上記混合室を第 1 流路を介して第 1 のシリンジポンプに接続し、上記希釈液通路を第 2 流路を介して第 2 のシリンジポンプに接続し、上記第 1 のシリンジポンプによる液体吸入流量と上記第 2 のシリンジポンプによる液体吐出流量との割合を制御部により制御するように構成したことを特徴とする自動分析装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、試料分注方法及び自動分析装置に係り、特に液体試料を自動分析装置により分析する際に、分析すべき試料を希釈して分注するのに好適な方法及び装置に関する。

【0002】

【従来の技術】自動分析装置は、血液や尿などの生体液試料を反応ライン上の反応容器に分取して、その反応容器内で試料と反応試薬とを反応させ、反応の結果生じた反応液を例えば光学的に測定し試料中の分析項目を分析する装置である。このような自動分析装置では、多数の分析項目に応じて種々の反応試薬が用いられるため、検査業務のランニングコストを低減できるように反応試薬の使用量は極力少量であることが好ましい。反応試薬消費量を減ずるための 1 つの方法は、希釈された試料を用いて分析することである。つまり、希釈された試料中では同じ容量の場合に元の試料の絶対量が低減されるので、それに応じて添加されるべき反応試薬の量を減ずることができる。

【0003】特公平 4 - 7 9 5 6 号公報は、多数の反応容器が周回できるように配列された反応ライン上で試料を希釈することを示している。すなわち、希釈が必要な試料を分注プローブにより反応ライン上の空の反応容器に加え、次いで希釈液を加えて希釈された試料を得る。そして、その反応容器が周回されて試料分注位置の近くに移送されたときに、希釈済み試料を分注プローブにより反応ライン上の別の反応容器に分注する。この分注された希釈試料は反応試薬と反応され、反応液が光度計により測光される。

【0004】特開昭 5 8 - 8 5 1 6 8 号公報は、反応ラインとは別個に専用の試料希釈ラインを設けて試料を希釈することを示している。すなわち、分注プローブにより希釈専用ラインの容器に試料を分注した後、その容器に分注プローブから希釈水を吐出して希釈試料を形成し、希釈試料を希釈専用ラインから反応ライン上の反応容器へ分注する。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】上述した特公平 4 - 7 9 5 6 号公報に記載された反応ライン上での希釈方法によれば、最初に希釈用反応容器に試料を分注したあと希釈済みの試料を別の反応容器に分取するまでの間の希釈サイクルの時間だけ反応が開始されずに待たなければならない。しかも、希釈用に反応ライン上の反応容器が使用されるため、希釈を必要とする試料が多数存在する場合には、反応に使用できる反応容器の数が減ぜられ、分析装置としての処理能力が低下する。

【0006】一方、特開昭 5 8 - 8 5 1 6 8 号公報に記載された専用希釈ラインを用いる希釈方法によれば、試料希釈のための装置構成が複雑となり、分析装置が大型

になるという問題がある。

【0007】本発明の目的は、試料の希釈のために反応ライン上の反応容器を用いる必要がなく、専用の希釈ラインを設ける必要もなく試料を希釈できる試料分注方法及び自動分析装置を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明に基づく試料分注方法は、吸入すべき試料に接触する側に配置された管路部と該管路部に連通された混合室とを有する分注プローブを用い、この分注プローブが試料容器上に位置づけられていた間に、上記混合室内に試料及び希釈液を流入し、混合室内で希釈された試料を、上記管路部を通して反応ライン上の反応容器に吐出することを特徴とする。

【0009】また、本発明に基づく自動分析装置は、昇降可能な分注プローブが、吸入すべき試料に接触する側に配置された管路部と、該管路部に連通された混合室と、該混合室に連通された希釈液通路とを具備し、上記管路部を経て上記混合室内に試料容器からの試料を吸入するのに伴い混合室内に希釈液通路から希釈液を流入せしめるように構成される。

【0010】本発明の望ましい実施例では、管路部内に非希釈試料を收容せしめると共に、混合室内に希釈液により希釈された試料を形成せしめ、管路内の非希釈試料を希釈試料が不要な分析項目用の試料受入部に吐出した後、混合室内の希釈された試料を反応容器に吐出する。また、混合室に流入する試料の流量と上記混合室に流入する希釈液の流量との比率を変更することにより試料の希釈の程度を変える。さらに、試料及び希釈液が流入される混合室内の液を振動することにより試料と希釈液との混合を促進する。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明の一実施例としての自動分析装置の概略構成を図1に示す。図1において、回転自在なサンプルディスク30上には、血清の如き生体液試料を收容した多数の試料容器23が配列されている。また、回転自在な試薬ディスク40上には、各種の分析項目に対応する多数の試薬液ボトル46が置かれている。サークル状に配列された多数の反応容器18の列からなる反応ライン60は、反応ディスク61上に形成されており、間欠的に回転移送される。反応容器18は所定温度に保温される。光源64からの光束は、反応ライン60上の反応容器を通過して多波長光度計65に入射される。測光終了後の反応容器18は、容器洗浄機構67により洗浄され、新たな試料受け入れのために使用される。

【0012】分注プローブ50は、可動アーム32に保持されており、可動アームの昇降動作に伴って、サンプルディスク30上の試料吸入位置及び反応ライン60上の試料吐出位置18aにて、下降及び上昇が可能である。可動アーム32の旋回動作に伴って、分注プローブ

50は、試料吸入位置から、プローブ洗浄槽19及び電解質分析部17上を経て、試料吐出位置18aまでの巡回範囲を往復移動し得る。

【0013】後述するように、分注プローブ50には、第1シリンジポンプ27及び第2シリンジポンプ28が接続される。電磁弁15、29は、対応するシリンジポンプに純水を送る際に開状態になる。この実施例では、純水が、試料を希釈するための希釈液及びプローブ洗浄用の洗浄水として使用される。純水は、純水供給源、例えば純水タンク（図示せず）から送水ポンプ16によって供給される。

【0014】分注プローブ50内の液に振動を付与する手段としての超音波発振部11は、図1のように、分注プローブ50とは別体に設けてあり、中央に貫通孔を有する超音波発振部11の貫通孔内をプローブが上下動して試料容器23からの試料を採取する。つまり、別体に設けた場合には、分注プローブ50が昇降動作をする際に超音波発振部は位置を変えない。これに対し、図2に示すように、超音波発振部11を分注プローブ50と一体的に設けた場合には、分注プローブ50の昇降及び巡回移動と共に超音波発振部11も移動する。

【0015】自動分析装置は、各機構部の動作を制御するための制御部（通常はマイクロコンピュータ）を有する。分注プローブの動作制御の場合、制御部は、分析装置の操作部（画面表示手段及び操作キーを有する条件設定部として機能する）からの指示に応じて、分注対象の試料が分注プローブ50内で希釈されるものか否かを判別し、試料の吸入に伴って希釈するように指示されている場合には、第1シリンジポンプ27の吸引動作と第2シリンジポンプ28の吐出動作が同時に進行されるように制御する。これに対し、試料の吸入に伴って希釈不要と指示されている場合には、第1シリンジポンプ27による吸引動作だけを制御する。これにより分注プローブ50は、吐出位置18aに位置づけられている反応容器18に対し、希釈された試料又は非希釈試料を選択的に分注することができる。

【0016】希釈済み試料又は非希釈試料を受け入れた反応容器18は、反応ディスク61により反時計方向に回転移送され、反応試薬添加位置に停止したとき、試薬ノズル42から反応試薬が添加される。この場合、該当反応容器の分析項目に対応する反応試薬のボトル46が、試薬ディスク40の回転動作により前もって試薬吸入位置に位置づけられており、試薬の分注アーム44の動作により試薬ノズル42が下降し、ノズル内に反応試薬を吸入しておく。試料と反応試薬が添加された反応容器18内の液は、攪拌装置48により攪拌される。反応液が形成された反応容器は、測光位置を通過する際に、多波長光度計65により吸光度が測定される。測光の終了した反応容器は、容器洗浄機構67により洗浄される。

【0017】次に、図2を参照して、分注プローブ50の構成及び作用を説明する。図2の分注プローブ50は、図1の分析装置において使用される。図2では、超音波発振部11は、分注プローブに一体的に設けたものとして示してある。

【0018】分注プローブ50は、それぞれがステンレス鋼製の内管1及び外管4を具備する。内管1は、混合室13を構成する円筒状の部屋と、その混合室13に連通された管路部21を有する。管路部21は外管4の外に突出されており、分注プローブ50により吸入すべき試料に接触する側、すなわち下端側に配置される。管路部21は、試料吸入用ノズルとして機能し、その内径は混合室13の内径より縮径されている。管路部21と混合室13は絞り段差テーパー部を介して連通しており、このテーパー部に1個又は2個以上の連通孔3を設ける。この連通孔が混合室13への希釈液流入口となる。

【0019】外管4は、下端が封止されており、この外管4と内管1との間に形成されるリング状の部屋が、分注プローブ50における希釈液通路5である。外管4の上方管端は、屈曲可能な第2流路26を介して第2シリンジポンプ28に接続される。一方、内管1の上端は、屈曲可能な第1流路25を介して第1シリンジポンプ27に接続される。

【0020】第1シリンジポンプ27は、シリンジ2に対し進退するプランジャ9の動作により分注プローブ50における試料の吸排動作を行う。第2シリンジポンプ28は、シリンジ6に対するプランジャ10の押し込み動作により、混合室13へ希釈液としての純水7を送り込む。

【0021】先行する試料に関する分注操作が終了したあとの分注プローブ50内の全通路は、純水で満たされている。試料容器23がサンプルディスク30上の試料吸入位置に位置づけられると、可動アーム32により分注プローブ50が下降され、管路部21の先端が試料容器23内の試料原液8の液面より僅かに下まで挿入され下降停止する。次いで、第1シリンジポンプ27のプランジャ9を引き抜き、管路部21を通して混合室13内に試料原液8を吸入させ、同時に、第2シリンジポンプ28のプランジャ10を押し込み、希釈液通路5を通して連通孔3から混合室13内に純水を流入させる。このような試料原液と純水との同時合流により両液が混合され、混合室13内で試料が希釈される。

【0022】ここで、第2シリンジポンプ28による送液流量を、 D （マイクロリットル/秒）とし、第1シリンジポンプ27による吸引流量を、 F （マイクロリットル/秒）とすると、管路部21を経て吸入される試料原液の流量 S は、 $S = F - D$ （マイクロリットル/秒）となる。この場合の試料の希釈倍率 M は、 $M = (D + S) / S = F / (F - D)$ となる。つまり、希釈倍率は、各ポンプの流量を変更するように制御することによって変

えることができる。

【0023】試料の希釈混合は、吸引流量 F が送液流量 D よりも大きい場合に達成される。図3により、混合室13内での試料と希釈液の合流混合の様子を説明する。管路部21から混合室13内に吸入された試料は、連通孔が位置する混合室入口付近で円筒状の混合室の中央部付近に沿って流れる。これに対し、連通孔3から混合室13内に流入した純水は、混合室入口付近で混合室の管壁近くを流れる。

【0024】合流位置の極力近くから適正な混合状態を得るには、混合室13の半径方向における試料の濃度勾配をなくし、均一化する必要がある。濃度勾配をなくす1つの方法は、混合室内の流れを乱流にすることである。レイノルズ数が3000以上になるように、混合室内の内径及び流速を設定することにより、管径方向の攪乱速度が生じ、攪拌が促進される。

【0025】図3の例では、連通孔3の近くに超音波発振部11の如き振動印可手段を配置することにより、両液の一層の攪拌混合を促進させる。混合室13内に試料と希釈液を流しながら焦点位置20に焦点を合わせて超音波を与えると、混合室13内の液が微小振動し試料が希釈液と混じり合い、超音波発振部よりも下流側に半径方向に濃度勾配のない希釈済み試料12が形成させる。両シリンジポンプ27、28の動作を停止させることにより、試料吸入及び合流混合の工程が終わる。

【0026】混合室13における長さ方向（液の流れ方向）の濃度勾配を決定する最大の要因は、上述した吸引流量 F 及び送液流量 D である。しかし、混合室13の下流側、すなわち上端側における濃度勾配の発生も無視できない。混合室13内への試料の吸入中及び吸入後に、希釈済み試料が混合室13内に存在するが、その液端は、混合室内に試料吸入前に満たされていた純水と接するため、希釈済み試料12が拡散により薄められる。

【0027】試料吸入に伴う希釈済み試料の薄まりに関し、図4及び図5を参照して説明する。図4では、希釈済み試料12と純水7との境界領域14が、混合室内に形成されることを示している。この境界領域の液は、試料濃度が一定していないため、分析用試料として使用されない。従って、混合室内の長さ方向における濃度不均一領域を減少すれば、分析に使用できる希釈済み試料の量を増すことができる。

【0028】希釈済み試料と純水の間に空気層を介在させることにより濃度不均一領域を少なくすることができるが、空気層は伸縮性が大であるため分注プローブ50からの試料吐出時の分注精度が低下するので、本実施例では採用していない。

【0029】第1及び第2シリンジポンプ27、28による各流量は、制御部によりプランジャ9、10の移動速度を制御することにより両液の混合割合を調節できる。この機能を利用し、混合室内における境界領域に該

当する試料の濃度を、僅かに高めて拡散による薄まりと相殺し、境界領域の大きさを低減する。すなわち、試料の吸入開始時にのみ、その後よりも吸引流量 F を1~3%程度高くするか、あるいは、送液流量 D を僅かに小さくする。図5の曲線(a)は、試料の吸引開始から吸引終了まで一定の吸引流量を維持した場合を示し、図5の曲線(b)は、試料の吸引直後のみ吸引流量を僅かに高め、その後一定の吸引流量に戻した場合を示す。曲線(b)の場合は、均一濃度領域が拡張される。

【0030】分注プローブ50内への試料の吸入が終了したときには、混合室内に希釈済み試料が形成されていることになるが、この時、管路部21内には図3に示すように試料原液8が存在する。この管路部21内の非希釈試料は、希釈試料が不要な分析項目用の試料受入部へ吐出して、それらの分析項目を分析させることができる。そのような試料受入部が電解質分析部17である場合には、非希釈試料がそこに分注され、ナトリウム、カリウム、塩素等の各イオンの分析項目が測定される。又、試料受入部が反応ライン60上の反応容器18である場合には、非希釈試料が例えば免疫分析項目(特に低感度項目)を測定するために試料吐出位置の反応容器に吐出される。

【0031】分注プローブ50が管路部21内の非希釈試料を分注した後、分注プローブはプローブ洗浄槽19上に移動し、残りの非希釈試料を排出すると共に、均一希釈試料の部分が管路部21の先端まで達する状態にする。この場合、連通孔から管路部21の方へ純水が拡散する恐れがあるので、第1シリンジポンプ27のプランジャ9の押し込み中に、第2シリンジポンプ28のプランジャ10を僅かずつ引き抜くことにより、混合室13内の希釈済み試料を希釈液通路5内に僅かに吸引して分注すべき希釈済み試料の薄まりを防止する。

【0032】その後、分注プローブ50は試料吐出位置18a上に移動され、第1シリンジポンプ27のプランジャ9を押し込んで、所定量の希釈済み試料を反応容器18に吐出する。希釈済み試料は、複数の反応容器18に分配することもできる。希釈済み試料の分注を終えた分注プローブ50は、プローブ洗浄槽19まで移動さ

れ、電磁弁15及び29を開状態にし、送水ポンプ16により送られる純水を、混合室13を経て管路部21から吐出させることにより、プローブ内を洗浄する。プローブの管路部21の外壁は、洗浄槽19からの洗浄水により洗浄される。

【0033】分注プローブ50の洗浄の際に、図2における一体型の超音波発振部11を動作させ、超音波により洗浄効率を高める。分注プローブ内の液に振動を付与する手段としては、超音波発振部の代わりに、機械的振動をもたらす加振機を用いてもよい。

【0034】

【発明の効果】本発明によれば、試料を分注する分注プローブ内において試料が希釈されるので、反応ライン上の反応容器を用いずに済み、希釈専用ラインを設けなくてもよい。それ故、希釈が必要な多数の試料を、簡易な構成でもって効率的に希釈分注できるという効果が奏される。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の一実施例である自動分析装置の概略構成を示す図である。

【図2】分注プローブの動作を説明するための図である。

【図3】混合室内での合流混合の状態を説明するための図である。

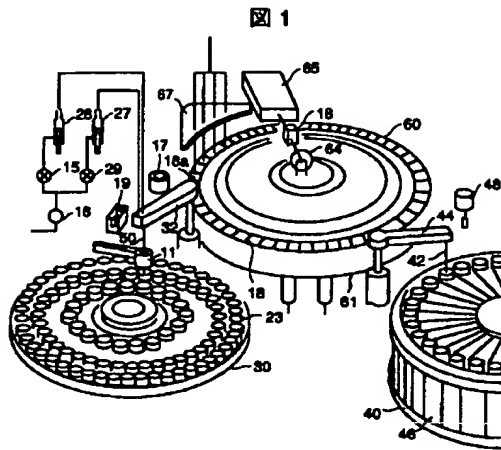
【図4】長さ方向の濃度勾配を説明するための図である。

【図5】希釈済み試料の拡散を説明するための図である。

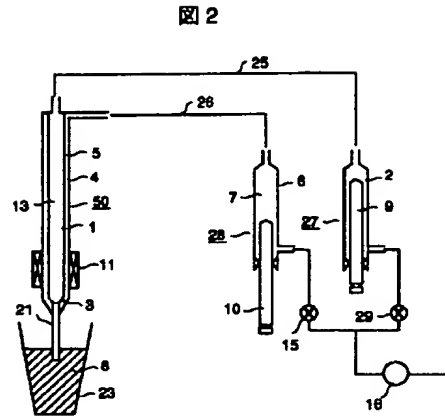
【符号の説明】

1:内管、2,6:シリンジ、3:連通孔、4:外管、5:希釈液通路、9,10:プランジャ、11:超音波発振部、13:混合室、17:電解質分析部、18:反応容器、21:管路部、23:試料容器、27:第1シリンジポンプ、28:第2シリンジポンプ、30:サンプルディスク、32:可動アーム、50:分注プローブ、60:反応ライン、65:多波長光度計。

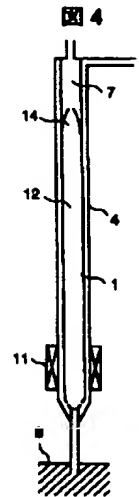
【図1】



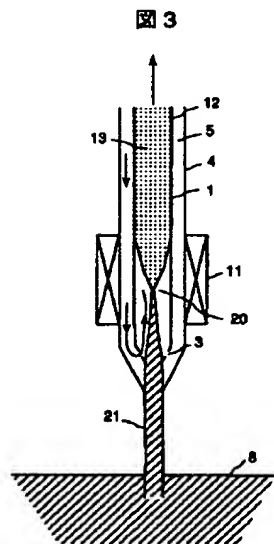
【図2】



【図4】



【図3】



【図5】

